

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCIS 99/10186

097674819

10 MAY 1999

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 22 JUN 1999

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1998年 5月15日

出 願 番 号

Application Number:

平成10年特許願第133112号

出 願 人

Applicant (s):

ワーナーランバート・カンパニー

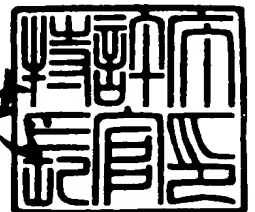
PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 2月19日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平11-3007297

【書類名】 特許願

【整理番号】 DOJ-5020

【提出日】 平成10年 5月15日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C227/44

【発明の名称】 ガバペンチン含有固形組成物およびその製造法

【請求項の数】 17

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都八王子市松木 34-8-302

 【氏名】 青松 晃

【特許出願人】

 【識別番号】 391011308

 【氏名又は名称】 ワーナー・ランバート・コンパニー

【代理人】

 【識別番号】 100091731

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 高木 千嘉

 【電話番号】 03-3261-2022

【選任した代理人】

 【識別番号】 100080355

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 西村 公佑

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 015565

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

 【包括委任状番号】 9104958

特平 10-133112

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ガバペンチン含有固形組成物およびその製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ガバペンチン、保水剤および必要によって製剤化のための助剤からなる、安定化されたガバペンチン含有固形組成物。

【請求項 2】 保水剤が、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトールならびにグリセリンおよびその脂肪酸エステルから選ばれる化合物の一または二以上からなる請求項 1 記載のガバペンチン含有固形組成物。

【請求項 3】 保水剤が、エチレングリコールである請求項 1 記載のガバペンチン含有固形組成物。

【請求項 4】 保水剤が、プロピレングリコールである請求項 1 記載のガバペンチン含有固形組成物。

【請求項 5】 保水剤が、ブチレングリコールである請求項 1 記載のガバペンチン含有固形組成物。

【請求項 6】 保水剤が、グリセリンまたはその脂肪酸エステルである請求項 1 記載のガバペンチン含有固形組成物。

【請求項 7】 保水剤が、ソルビトールである請求項 1 記載のガバペンチン含有固形組成物。

【請求項 8】 保水剤の合計量がガバペンチンに対して 0.05～15 重量%である請求項 1 記載のガバペンチン含有固形組成物。

【請求項 9】 保水剤の合計量がガバペンチンに対して 0.1～10 重量%である請求項 1 記載のガバペンチン含有固形組成物。

【請求項 10】 ガバペンチン含有固形組成物が、ガバペンチン固形製剤である請求項 1 記載のガバペンチン含有固形組成物。

【請求項 11】 錠剤、散剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態の固形製剤である請求項 10 記載のガバペンチン含有固形組成物。

【請求項 12】 ガバペンチンに保水剤と必要によって製剤化のための助剤とを配合することからなるガバペンチン含有固形組成物の製造方法。

【請求項 13】 保水剤が、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトールならびにグリセリンおよびその脂肪酸エステルから選ばれる化合物の一または二以上からなる請求項 12 記載のガバペンチン含有固形組成物の製造方法。

【請求項 14】 ガバペンチン含有固形組成物が、ガバペンチン固形製剤である請求項 13 記載のガバペンチン含有固形組成物の製造方法。

【請求項 15】 ガバペンチン固形製剤が、錠剤、散剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態の製剤である請求項 14 記載のガバペンチン含有固形組成物の製造方法。

【請求項 16】 中性アミノ酸がさらに配合された請求項 1 記載の安定化されたガバペンチン含有固形組成物。

【請求項 17】 中性アミノ酸が L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-バリン、D-アラニン、DL-ロイシン、DL-イソロイシン、DL-バリン、DL-アラニンおよびグリシンから選ばれる中性アミノ酸の一または二以上からなる請求項 16 記載の安定化されたガバペンチン含有固形組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ガバペンチン（すなわち 1-（アミノメチル）シクロヘキサン-酢酸）の安定化された固形組成物、およびガバペンチンの安定化された固形組成物の調製方法に関する。

また本発明は、ガバペンチンの安定化された固形組成物からなるガバペンチン固形製剤、および安定化されたガバペンチン固形製剤の製造方法に関する。

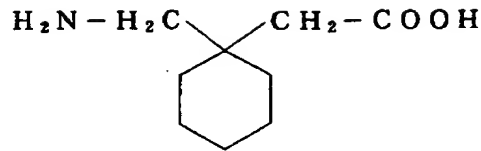
そしてより特定的には本発明はガバペンチンの安定化され錠剤、散剤、顆粒剤およびカプセル剤の形態の固形製剤、ならびにガバペンチンの安定化された錠剤、散剤、顆粒剤およびカプセル剤の形態の固形製剤の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

次の構造式

【化 1】



で示される 1-（アミノメチル）シクロヘキサン-酢酸は、米国特許第 4024175 号および同第 4087544 号明細書に開示されており、 γ -アミノ酪酸（ γ -butyric acid (GABA)）との化学構造上の関連からガバペンチンの一般名で呼ばれ、その脳関門を容易に通過する性質から、ある種の脳疾患の治療に有用な化合物であって、ある種の病態の癲癇、失神発作、運動機能減少および頭蓋外傷の治療に、また脳機能の改善のために老人患者の治療に使用される薬剤である。

【0003】

さらに、米国特許第 5084479 号においてはこの化合物が、神経変性障害例えばアルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症の治療に使用することの開示がなされており、また米国特許第 5025035 号においてはこの化合物が鬱病の治療に使用することの開示が、また米国特許第 5510381 号にはこの化合物が躁病および双極性障害の治療に使用することの開示が、さらにまたこの化合物が鎮痛作用を有し、鎮痛剤として使用されうることも期待され、癲癇などの脳疾患以外の上記した疾病または疾患または症状に対する治療剤としての有用性が増大している。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

ガバペンチンは上記したように癲癇などの脳疾患その他に極めて有効な薬剤であり、またきわめて毒性の低い薬剤であるが、期待する効果を維持するためには、成人に対して通常 1 日当たり 900～1800mg の量を、そして場合によっては 2400mg までの量を 3 回に分けて投与される。したがって、1 回当たりの投与量としては 300mg～600mg の量、そして場合によっては 800mg までの量となる。

【0005】

このガバペンチンは非常に苦みを有する薬物であり、更にその流動性も極めて乏しく、散剤としての投与にはその投与量の多さも含め困難がある。そしてガバペンチンの製剤化はその不安定な特性により極めて困難であるため、現在ガバペンチンと必要な助剤を単純にドライブレンドしたものをハードカプセルに収納したカプセル剤として諸外国にて上市されている。

【0006】

しかしながら一回投与量が上記したようにガバペンチン 300mg~600mg、または場合によって 800mg までの様な量であることから、カプセル剤は大型化し（たとえば内容量 400mg のカプセル剤の場合には 0 号のカプセルとなる）その服用には成人でも困難を伴い、ましてや小児の場合にはその服用に多大の困難を伴うものである。

【0007】

従ってガバペンチンのカプセル剤が市販されるに至った現在においても、ガバペンチンの投与にあたっては服薬順守（コンプライアンス）と服用の容易化のための改善が不可欠であり、その製剤の小型化が臨床の場から求められている所である。

【0008】

ガバペンチンは圧縮成型性および流動性が共に極めて乏しい粉末状の医薬材料である。通常、この様な粉体特性を有する医薬材料を小型化または流動化するために行われる圧縮成形または顆粒化は、製剤学上の助剤を用いる成形特性の改善を必要とする。しかしながら成形のために用いる多くの助剤はガバペンチンと経時的に反応し、そしてガバペンチンの分子内に存在するアミノ基とカルボキシル基との間の脱水反応を促進して 4-シクロヘキシルピロリドン（ラクタム体）を形成させることになる。この脱水反応はガバペンチン粉末が圧密状態になればなるほどより加速される。またガバペンチンとこれらの助剤との経時的な反応は、製剤化における水または有機溶媒の使用により更に加速される。

【0009】

ところで市販のガバペンチンカプセル剤では、安全性の観点から使用期間中のラクタム体の含有許容量は 1.0% 以下とされている。したがってガバペンチン

の製剤化には、ガバペンチンの分子内に存在するアミノ基とカルボキシル基との間の脱水反応を抑制してラクタム体の形成を抑える必要がある一方で、上記したように服用の容易化のために剤型の小型化が要請されている。それゆえに多年にわたり多くの方法が試みられたが、いずれの方法においても、多量の助剤の使用による剤型の大型化か、またはラクタム体の生成量の増加かのいずれかまたは両方の理由によってこれらの方法による製剤化の試みは成功していなかった。

【0010】

このような背景から、錠剤または顆粒剤のように剤型を小型化または流動化することが可能で、かつ市販のガバペンチンカプセル剤と同等の貯蔵安定性に優れたガバペンチン製剤とその調製方法のあらたな解明が求められる所である。

【0011】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記した課題解明のために鋭意研究の結果、製剤化の過程および貯蔵期間中におけるガバペンチンのラクタム形成による劣化は、その製剤の製造方法の如何に関わらず、製剤化により調製されたガバペンチン含有固形組成物に残留する僅かな水の揮発に伴う移動を阻止することによって防止することができ、そしてこの劣化に対する安定剤として保水剤を添加することが有効であること、そしてこのように保水剤によって安定化されたガバペンチン含有固形組成物は勿論のこと、この組成物を用いた錠剤および顆粒剤などの固形製剤も貯蔵安定性に優れたものであることを見いだして本発明を完成させたのである。

【0012】

すなわち、本発明は、ガバペンチン、保水剤および必要によって製剤化のための助剤とからなる、安定化されたガバペンチン含有固形組成物に関する。

本発明はまた、錠剤、散剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態の固形製剤であるガバペンチン含有固形組成物に関する。

本発明はまた、ガバペンチンに保水剤と必要によって製剤化のための助剤とを配合することからなるガバペンチン含有固形組成物の製造方法に関する。

本発明は更にまた、錠剤、散剤、顆粒剤またはカプセル剤の形態の固形製剤であるガバペンチン含有固形組成物の製造方法に関する。

【0013】

本発明に於いて用いる保水剤は、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトールならびにグリセリンおよびその脂肪酸エステルから選ばれる化合物の一または二以上の組み合わせから選ばれるものである。

【0014】

グリセリンの脂肪酸エステルの具体例としては、グリセリンの低級脂肪酸エステル、例えばモノアセチルグリセリド、ジアセチルグリセリド、トリアセチルグリセリド（トリアセチン）、中鎖長脂肪酸モノグリセリド、例えばモノヘキサノイルグリセリド、モノオクタノイルグリセリド、モノデカノイルグリセリド、および中鎖長脂肪酸のポリグリセリンエステル、例えばモノラウリン酸ポリグリセリド、モノミリスチン酸ポリグリセリドなどが挙げられる。

【0015】

本発明の固形製剤は、ガバペンチンの原薬粉末に、安定化剤である保水剤さらに製剤化に必要な助剤を添加して造粒機にて顆粒化する造粒工程、得られた顆粒をカプセル充填機によって圧縮充填するカプセル充填工程、または得られた顆粒を打錠機によって圧縮する錠剤化工程、そして必要に応じて得られた顆粒または錠剤の表面をコーティングするコーティング工程を順次おこなうことによって、散剤、顆粒剤、表面コート顆粒剤、カプセル剤、錠剤、表面コート錠剤として得られるものである。

【0016】

上記したガバペンチン製剤の製造過程で行われるガバペンチンの造粒化には、造粒化方法として、流動造粒法、高速攪拌造粒法、溶融造粒法（melting granulation）などの公知の手段を採用することが出来るが、ガバペンチンの原薬粉末に安定化剤を効果的に付着させるためには、ガバペンチンの原薬粉末を流動状態にしてこれに安定化剤を吹き付ける形式の流動造粒法が好ましい。この際に安定化剤は水またはアルコール類などの有機溶媒に溶解させた溶液の形で加えられるので、ガバペンチンの原薬粉末の表面に少量の適用で斑なく付着させることが出来る。

【0017】

この流動造粒法による造粒化工程では、上記した安定化剤の溶液と共に、必要に応じて結合剤として、セルロース誘導体（例えばヒドロキシプロピルセルロース）、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン（例えばKollidon-K30 や Kollidon-K25）、コポリビドン（例えばKollidon-VA64）、コーンスターチを溶液または懸濁液の状態でガバペンチンの原薬粉末に加えて造粒または顆粒化が行われる。

【0018】

このガバペンチンの原薬粉末への上記した安定化剤の溶液の適用は、結合剤またはその他の製剤化助剤を用いる造粒化の前に予め行い、その後で結合剤を用いる造粒化を行ってもよい。またこの造粒化工程では必要に応じてマンニトール、キシリトール等の甘味剤を加えることができる。

【0019】

このようにして得られる顆粒剤は、そのままガバペンチン製剤として用いることもまたカプセルに圧縮充填してガバペンチンカプセル剤として用いることも出来るが、これを更に圧縮成形して錠剤とすることも可能である。

【0020】

すなわち、上記のようにして得られたガバペンチン顆粒は次いで打錠機で圧縮成形されて錠剤にすることができる。この圧縮成形の工程に於いては通常の製剤と同様に滑沢剤の使用が不可欠である。しかしながら医薬品の圧縮成形工程で幾つかの通常用いられる滑沢剤を使用して圧縮成形されたガバペンチン製剤は経時安定性に欠け、さらに溶出の遅延が見られ、その使用は好ましくないことが見出されている。

【0021】

しかしながら、本発明者らは圧縮成形化の滑沢剤として、通常は医薬品の圧縮成形化に際して殆ど使用されることのない、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-バリン、DL-ロイシン、DL-イソロイシン、DL-バリンまたはこれらの混合物がガバペンチン錠剤の圧縮成形時に、滑沢剤として著しい効果を発揮し、しかも得られたガバペンチン

錠剤は本発明である安定化剤による経時安定性および溶出性に影響を与えないことも見いだしたのである。

【0022】

従って、この圧縮成形化の工程では、得られた造粒物に滑沢剤としてL-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-バリン、DL-ロイシン、DL-イソロイシン、DL-バリンまたはこれらの混合物、さらに必要に応じて製剤化のための助剤例えば、セルロース（例えばヒドロキシプロピルセルロース）、結晶セルロース、コーンスターチ、部分アルファ-化澱粉、乳糖の様な結合剤、崩壊剤などを、適当な混合機例えばV-ブレンダーなどの乾式混合機を用いて混合し、ついで得られた混合物を打錠機で圧縮成形して錠剤化されるのである。

【0023】

このようにして得られた顆粒または錠剤には、必要によって表面コーティングが施される。この錠剤の表面コーティングの工程は、任意の付加工程であって、必須の工程ではないが、ガバペンチンが強い苦みを有する薬物であるので、服用を容易化するためこの表面コーティングを施すことが好ましい。そしてこの表面コーティングには、フィルム形成材料としてヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、Kollidon-VA64、オイドラギットなどの高分子基剤などがフィルム形成材料として、マンニトール、キシリトール、アスパルテムなどが甘味剤として用いられる。

【0024】

このフィルム形成材料にも、必要によって保水剤のプロピレングリコール、グリセリン、トリアセチンなど、および中性アミノ酸のL-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-バリン、D-アラニン、DL-ロイシン、DL-イソロイシン、DL-バリン、DL-アラニンおよびグリシンを添加することができる。ここでフィルム形成材料に添加されたプロピレングリコール、グリセリン、トリアセチンなどは保水剤としての作用の外にコーティングフィルムの可塑剤としての作用をも有し、またL

ーロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-バリン、DL-ロイシン、DL-イソロイシンおよびDL-バリンはコーティングフィルムの改質剤としての作用を有し、そしてグリシン、L-アラニン、D-アラニンおよびDL-アラニンはガバペンチンの苦味を緩和する緩衝剤としての作用を有するものである。そして顆粒または錠剤の表面コーティングは流動床または回転パンを用いる公知の方法などで顆粒または錠剤表面に施すことで行われる。

【0025】

本発明のガバペンチン含有固形組成物において、保水剤はガバペンチンに対して合計量で0.05～15重量%の量で使用される。この使用量は用いる保水剤の種類、ガバペンチン含有固形組成物の具体的な剤型、すなわち錠剤であるか、散剤であるか、顆粒剤であるか、またはカプセル剤であるかによっても異なり得るが、ガバペンチン製剤を保水することによりガバペンチンを安定化するのに有効である量でなければならない。そして多くの場合について保水剤の合計量はガバペンチンに対して好ましくは0.1～10重量%の範囲で、最も好ましくは0.2～8重量%の範囲で用いられる。

【0026】

そして上記したガバペンチンに対して使用される保水剤の合計量の中で、ガバペンチンの表面コート錠剤を製造する場合の、この錠剤の表面コーティングの工程で用いられる保水剤の量は、ガバペンチンに対して0.02～6重量%、好ましくは0.04～4重量%の量である。

【0027】

さらに本発明者らは、ガバペンチン固形製剤の製造時において通常製剤化のために使用される助剤を、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、L-アラニン、D-ロイシン、D-イソロイシン、D-バリン、D-アラニン、DL-ロイシン、DL-イソロイシン、DL-バリン、DL-アラニンおよびグリシンを含む中性アミノ酸で置き換えることによって、本発明の安定化剤である保水剤の効果を妨げることなく製剤化できること、すなわち安定化助剤としての働きを有することを見いだした。そしてこれらの中性アミノ酸は一種単独でもまた二種

以上を組み合わせ用いることもでき、ガバペンチンに対して合計量0.05～40重量%、好ましくは0.1～30重量%の割合で用いられ、そしてこれらの中性アミノ酸は、ガバペンチン製剤製造の造粒工程を含めたいずれの段階において配合することも可能である。

【0028】

本発明のガバペンチン固体製剤の製造方法は、例えば、上記したように、ガバペンチンの原薬粉末に安定化剤である保水剤と、製剤化に必要な結合剤および助剤を添加して造粒機にて顆粒化する造粒工程、得られた顆粒への滑沢剤等の添加混合、打錠機によって圧縮する錠剤化工程、錠剤の表面をコーティングするコーティング工程よりなるのものがあるが、顆粒化段階で得られた顆粒を打錠工程を行うことなくそのまま散剤または顆粒剤の形でガバペンチン製剤とすることもでき、さらに造粒工程で得られた顆粒を上記した表面コーティングの工程に付すこともできる。また造粒工程で得られた顆粒に滑沢剤等を添加混合し、カプセル充填機によってゼラチンハードカプセルに圧縮充填しカプセル剤とすることもできる。このようにして得られるガバペンチン固体製剤は、ガバペンチンが圧密または流動状態にあるために、これを人に経口的に投与する場合にその服用が容易化されている。

【0029】

ついで本発明を実施例によって更に詳細に説明するが、以下の実施例は本発明を説明するためのもののものであって、本発明をこれら実施例に限定して解してはならないものとする。

【0030】

【実施例】

実施例 1

1) ガバペンチン粒状粉末Aの調製

水72gを流動床造粒装置（フロイント産業(株)製SFC-Labo）を用いてガバペンチン原薬粉末250gに噴霧し、乾燥後ガバペンチン粒状粉末Aを得た。

2) ガバペンチン粒状粉末Bの調製

プロピレングリコール 5 g を水 67 g に溶解した溶液を流動床造粒装置を用いてガバペンチン原薬粉末 250 g に噴霧し、乾燥後ガバペンチン粒状粉末 B を得た。

1) および 2) で得られたガバペンチン粒状粉末 A および B について、次の表 1 に示された条件下に保存した後で、各粒状粉末中の生成ラクタム含量を HPLC で測定した。

本実施例および以下の実施例のすべてにおいて、ラクタム含量はガバペンチンを規準にして重量%で表される。

【0031】

【表 1】

表 1		
保 存 条 件	粒状粉末 A	粒状粉末 B
開 始 時	0.003	0.003
60℃／1 週間（密栓）	0.017	0.011
60℃／2 週間（密栓）	0.020	0.013
50℃／85% 湿度／2 週間（解放）	0.003	0.003
50℃／85% 湿度／4 週間（解放）	0.003	0.003

【0032】

上記した結果から、プロピレングリコールの添加により、ガバペンチン原薬粉末は経時劣化（ラクタムの生成）が阻止されていることが分かる。

【0033】

実施例 2

1) ガバペンチン粒状粉末 C の調製

水 72 g を流動床造粒装置（フロイント産業(株)製 SFC-Labo）を用いてガバペンチン原薬粉末 250 g に噴霧し、引き続きヒドロキシプロピルセルロース 5 g を水 58 g に溶解した溶液を噴霧し、乾燥後ガバペンチン粒状粉末 C を得た。

2) ガバペンチン粒状粉末 D の調製

プロピレングリコール 5 g を水 67 g に溶解した溶液を流動床造粒装置（フロ

イント産業(株)製 SFC-Labo) を用いてガバペンチン原薬粉末 250 g に噴霧し、引き続きヒドロキシプロピルセルロース 5 g を水 58 g に溶解した溶液を噴霧し、乾燥後ガバペンチン粒状粉末 D を得た。

3) ガバペンチン粒状粉末 E の調製

トリアセチン 5 g を水 67 g に溶解した溶液を流動床造粒装置を用いてガバペンチン原薬粉末 250 g に噴霧し、引き続きヒドロキシプロピルセルロース 5 g を水 58 g に溶解した溶液を噴霧し、乾燥後ガバペンチン粒状粉末 E を得た。

4) ガバペンチン粒状粉末 F の調製

プロピレングリコール 2.5 g およびトリアセチン 2.5 g を水 67 g に溶解した溶液を流動床造粒装置 (フロイント産業(株)製 SFC-Labo) を用いてガバペンチン原薬粉末 250 g に噴霧し、引き続きヒドロキシプロピルセルロース 5 g を水 58 g に溶解した溶液を噴霧し、乾燥後ガバペンチン粒状粉末 F を得た。

1)~4) で得られたガバペンチン粒状粉末 C~F について、次の表 2 に示された条件下に保存した後で、各粒状粉末中の生成ラクタム含量を HPLC で測定した。

【0034】

【表 2】

表 2

保 存 条 件	粒 状 粉 末			
	C	D	E	F
開 始 時	0.004	0.003	0.003	0.003
60℃／1週間 (密栓)	0.131	0.076	0.044	0.072
60℃／2週間 (密栓)	0.214	0.130	0.118	0.124
50℃／85%湿度／2週間 (解放)	0.011	0.008	0.006	0.007
50℃／85%湿度／4週間 (解放)	0.012	0.013	0.010	0.011

【0035】

上記した結果から、プロピレングリコール、トリアセチンまたは両者の添加により、ガバペンチン原薬粉末は経時劣化 (ラクタムの生成) が阻止されているこ

とが分かる。

【0036】

実施例 3

1) ガバペンチン顆粒の調製

コポリピドン 14 g および プロピレングリコール 14 g を水 252 g に溶解した溶液を流動床造粒装置（フロイント産業(株)製 SFC-Mini）を用いてガバペンチン原薬粉末 700 g に噴霧し、乾燥後ガバペンチン粒状粉末を得た。

2) 錠剤成形

上記 1) で得られた乾燥顆粒に顆粒の 7 重量%の量の L-バリンを混合し、回転打錠機（(株)菊水製作所製）により、直径 9 mm 重量 336 mg の錠剤に圧縮した。このようにして得られた錠剤はガバペンチン 300 mg を含有し、6～10 kg の硬度を有した。

3) 錠剤の表面コーティング

上記 2) で得られた錠剤を次の表 3 に記載の組成のコーティング液を用いてその表面にコーター（フロイント産業(株)製 ハイコーター HCT-30）を用いてフィルムコートを行った。

【0037】

【表 3】

表 3

コポリピドン	34.0 g
L-イソロイシン	13.5 g
グリシン	13.5 g
プロピレングリコール	7.0 g
ステアリン酸カルシウム	7.0 g
水	432.0 g

【0038】

上記 2) および 3) で得られた裸錠(1)、フィルムコート錠(2)および市販のガバペンチンカプセル剤(3)について次の表 4 に示された条件下に保存した後で、各錠剤およびカプセル剤中の生成ラクタム含量を測定した。

【0039】

【表4】

表 4

保 存 条 件	ガバペンチン製剤		
	(1)	(2)	(3)*
開 始 時	0.005	0.004	0.018
40℃/75%湿度/2ヶ月(密栓)	0.048	0.066	0.072
40℃/75%湿度/4ヶ月(密栓)	0.123	0.119	0.129
40℃/75%湿度/6ヶ月(密栓)	0.229	0.172	0.219

* : ドライブレンド法により製造されたガバペンチン300mgを含有する市販のガバペンチンカプセル剤

【0040】

上記の試験結果からフィルムコート錠剤にラクタムの著しい増加が見られず、ドライブレンドによるガバペンチンカプセル剤と同等の優れた経時安定性を有することが証明された。

また上記フィルムコート錠について、第13改正日本薬局方に規定された溶出試験法(水900ml、パドル法50rpm)によってその溶出試験を行った。試験条件と結果を次の表5に示す。表中の数値は、溶出量を%で表したものである。

【0041】

【表5】

表 5

溶 出 時 間	保 存 条 件	
	開 始 時	60℃/4時間(密栓)
15分	90.3	91.5
30分	103.1	103.3
60分	103.2	103.3

【0042】

上記した試験結果から本発明方法で製造されたガバペンチンフィルムコート錠剤は溶出試験においても良好な溶出性を示し、また溶出性における優れた経時安

定性を有することが証明された。

【0043】

【発明の効果】

ガバペンチン固形製剤では、製剤中における過剰の水分の残留は、変色、分解、打錠障害等が起こり得るとの理由で好ましくないと考えられていた。本発明の最大の特徴点は、ガバペンチン固形製剤の安定化に、上記した製剤上の好ましくない障害の誘発が懸念される水分の残留作用を有する保水剤をガバペンチンに加えることで、予想に反してガバペンチン固形製剤の安定性を著しく向上し得たところにある。したがって、本発明によって多年にわたり課題とされてきた製剤学的に不安定なガバペンチンに対する安定化のための手段と、安定化の原理が解明されたのである。そして本発明によれば、極端に成形性に乏しいガバペンチンに対して、投与に当たり患者に対する服用の容易性を与える製剤の小型化に汎用される、水を用いる湿式造粒法が、ガバペンチンの劣化を受けることなく成し得られたことは、本発明の著しい効果とすることができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安定化されたガバペンチン固体製剤の提供。

【解決手段】 ガバペンチンに安定化剤として保水剤を配合することからなる。

【選択図】 なし

【書類名】

職権訂正データ

【訂正書類】

特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

391011308

【住所又は居所】

アメリカ合衆国ニュージャージー州 07950,
モーリス・プレインズ, テーバー・ロード 201

【氏名又は名称】

ワーナー・ランバート・カンパニー

【代理人】

申請人

【識別番号】

100091731

【住所又は居所】

東京都千代田区麹町一丁目10番地 麹町広洋ビル
すばる特許事務所

【氏名又は名称】

高木 千嘉

【選任した代理人】

【識別番号】

100080355

【住所又は居所】

東京都千代田区麹町一丁目10番地 麹町広洋ビル
すばる特許事務所

【氏名又は名称】

西村 公佑

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [391011308]

1. 変更年月日 1991年 1月14日
[変更理由] 新規登録
住 所 アメリカ合衆国ニュージャージー州 07950, モーリス・
プレインズ, テーバー・ロード 201
氏 名 ワーナー・ランバート・カンパニー

THIS PAGE BLANK (USPTO)